

Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben 148

„Computer-gestützte Diagnose des Pleuramesothelioms
im Frühstadium anhand der 3D CT-Daten.“
- Systementwicklung und Validierung -

Stand 31.03.2013

Antragsteller:

Prof. Dr. med. T. Kraus,

Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin (**IASA**), Universitätsklinikum Aachen

Prof. Dr.-Ing. T. Aach[†] (verstorben am 16. Januar 2012),

Prof. Dr.-Ing. Jens-Rainer Ohm,

Prof. i.R. Dr.-Ing. Dietrich Meyer-Ebrecht,

Lehrstuhl für Bildverarbeitung (**LfB**), RWTH Aachen

Inhalt

- 1 Titel und Laufzeit des Vorhabens
 - 2 Problemstellung
 - 3 Forschungszweck/-ziel
 - 4 Methodik
 - 5 Ergebnisse
 - 6 Ergebnisse von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen
 - 7 Bewertung der Ergebnisse
 - 8 Umsetzungs- und Verwertungsplan
 - 9 Ausblick
- Anhang 1: Benutzeranleitung
- Anhang 2: Details zur finalen Auswertung

1 Titel und Laufzeit des Vorhabens

Titel

„Computer-gestützte Diagnose des Pleuramesothelioms im Frühstadium anhand der 3D CT-Daten.“ - Systementwicklung und Validierung –

Laufzeit

Beginn der Forschungsarbeiten 01.07.2009

Abschluss der Forschungsarbeiten 31.03.2013

2 Problemstellung

Berufsgruppen, die mit Asbest in Kontakt kamen, sind besonders gefährdet an einer der Berufskrankheiten Nr. 4103, 4104, bzw. 4105 zu erkranken. Die BK 4105 umfasst das maligne Mesotheliom der Pleura, des Perikards und des Peritoneums, dessen Überlebenszeit nach der Erstdiagnose durchschnittlich nur 8-12 Monate beträgt. Da die Latenzzeit zwischen der Asbestexposition und dem Entstehen eines Pleuramesothelioms im Mittel 30-40 Jahre beträgt, wird ein Anstieg der Neuerkrankungen bis zum Scheitelpunkt im Jahre 2020 erwartet. Zur Früherkennung von asbestbedingten Erkrankungen finden in Deutschland regelmäßige, freiwillige Vorsorgeuntersuchungen für gefährdete Personengruppen statt, die für Hochrisikogruppen auch Spiral-CT-Aufnahmen beinhalten. Mit Hilfe dieser CT-Aufnahmen ist es möglich, pleurale Verdickungen zu erkennen und zu bewerten. Die Erfassung der Befunde erfolgt von Hand in einem standardisierten CT-Befundungsbogen (ICOERD), der angelehnt an den Bogen für konventionelle Röntgenaufnahmen der International Labour Organization (ILO) ist. Die manuelle Untersuchung, die CT-Bilder der Lunge eines Patienten Schicht für Schicht durchzusehen und zu bewerten, ist sehr zeitintensiv. Die resultierenden Befunde unterliegen aufgrund der subjektiven visuellen Beurteilung Schwankungen.

3 Forschungszweck/-ziel

Ziel dieses interdisziplinären wissenschaftlichen Projekts ist, den diagnostizierenden Ärzten bei der Diagnostik eine Unterstützung durch ein automatisches Bildverarbeitungssystem zu bieten, welches die Entwicklung von detektierten pleuralen Verdickungen dokumentiert. Eine präzise, reproduzierbare Befundung der Verdickungen durch Einsatz der Methoden der digitalen Bildverarbeitung ermöglicht dem befundenden Arzt eine frühzeitige Erkennung von sich verändernden pleuralen Verdickungen, die im Hinblick auf die Zunahme der Ausdehnung und/oder Dicke auf das Vorliegen eines Pleuramesothelioms verdächtig sind. Eine Therapie schon im Anfangsstadium der Krankheit kann den Krankheitsverlauf günstiger gestalten und die Überlebenszeit des Patienten verlängern. Am Lehrstuhl für Bildverarbeitung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin bereits begonnen, ein Softwaresystem entsprechend der genannten Konzeptionierung zu entwickeln. Das System beinhaltet die die Detektion der Pleuraverdickungen, sowie die quantitative Erfassung der gefundenen Verdickungen. Die semi-automatische Registrierung bietet den befundenden Ärzten die erstmalige Möglichkeit, eine quantifizierte Aussage über das Wachstum der jeweiligen Verdickung zu treffen. Bei der Evaluierung des zum Start des Projekts bestehenden Softwaresystems, hat sich dieses als eine ausbaufähige Basis zur Weiterentwicklung bewiesen. Die Forschung und Weiterentwicklung des vorhandenen Softwaresystems begründet sich darin, dass der steigenden Zahl von Pleuramesotheliomen mit geeigneten Methoden für die Früherkennung begegnet werden muss.

4 Methodik

Der Prototyp des Systems PleuraDatPlus beinhaltet einen vollständigen Workflow für Befundung und Verlaufskontrolle. Dieser wurde aus unterschiedlichen erprobten Modulen zusammengestellt. Der Prototyp als gesamtes System durchlief sowohl Anwendbarkeitstest, als auch eine vorgezogene Pilot-Evaluierung. Die semi-automatische Verlaufsdocumentation, die als einziger Schritt im gesamten Workflow die Interaktion des Anwenders benötigt, bietet hierzu eine zuverlässige Grundlage für die finale Automatisierung des Systems, um die Veränderung der detektierten Verdickungen zu verfolgen.

Der Prototyp wurde auf eine vollständig neue Software-Plattform migriert. Diese Umsetzung hat erst die derzeit robusten Arbeitsvorgänge, und sie Bearbeitung größerer Datenmengen mit komplexeren Algorithmen ermöglicht. Auch die vollständige Automatisierung von der Detektion bis zur Verlaufsdocumentation wurde hierdurch realisiert.

4.1 Arbeits- und Zeitabläufe

Tabellarische Darstellung der geplanten Arbeits- und Zeitabläufe:

		Gesamtlaufzeit des Projektes (36 Monate)											
		1. Jahr				2. Jahr				3. Jahr			
1	Vorbereitung	■	■										
2	Entwurf		■	■	■	■	■						
3	Implementierung				■	■	■	■	■	■	■		
4	Auswertung									■	■	■	
5	Transfer											■	■

Die geplanten Zeiträume:

Vorbereitung	Juli 2009 - Dezember 2009
Entwurf	Oktober 2009 - Dezember 2010
Implementierung	April 2010 - Dezember 2011
Auswertung	Juli 2011 - März 2012
Transfer	Januar 2012 - Juni 2012

Tabellarische Darstellung der tatsächlichen Arbeits- und Zeitabläufe nach der kostenneutralen Verlängerung:

		Gesamtlaufzeit des Projektes (36+9 Monate)												
		1. Jahr			2. Jahr			3. Jahr			4. Jahr			
1	Vorbereitung	■	■											
2	Entwurf		■	■	■	■	■							
3	Implementierung				■	■	■	■	■	■	■			
4	Auswertung									■	■	■	■	■
5	Transfer											■	■	

Die tatsächlichen Zeiträume:

Vorbereitung	Juli 2009 - Dezember 2009
Entwurf	Oktober 2009 - Dezember 2010
Implementierung	April 2010 - März 2012
Auswertung	Juli 2011 - März 2013
Transfer	April 2012 - September 2012

4.1.1 Vorbereitung und Einarbeitung

In dieser Phase haben sich die wissenschaftlichen Mitarbeiter sowie studentische Hilfskräfte vom LfB in die Problematik der pleuralen Berufskrankheiten und in die manuelle Befundungsprozedur der pleuralen Berufskrankheiten eingearbeitet. Hierfür wurden mehrere Befundungen durch Fachärzte beigezogen. Für die wissenschaftlichen Mitarbeiter gehörte darüber hinaus die Teilnahme am Klinikverlauf auch in die Einarbeitungsphase. Beide Mitarbeiter haben sich mit der Patientenaufnahme und Patientenuntersuchung in der Ambulanz des IASA vertraut gemacht.

Die wissenschaftlichen Mitarbeiter des IASA haben sich dann in den Gesamtumfang des am LfB existierenden Prototyps des Bildanalyse-Systems eingearbeitet.

4.1.2 Umfang und Aufbereitung der CT-Daten

Die Bereitstellung der CT-Datensätze wurde sowohl durch die wissenschaftlichen Mitarbeiter des IASA als auch durch am LfB durchgeführt. Zur Sicherstellung der Anonymität der Patienten sowie zur Einhaltung des Datenschutzes wurden die Datensätze durch autorisierte Mitarbeiter des IASA in anonymisierter Form für die Mitarbeiter des LfB bereitgestellt. Vor weiteren Experimentvorgängen wurden aus den bereits anonymisierten CT-Datensätzen nur die algorithmisch relevanten Datenanteile durch die Mitarbeiter des LfB extrahiert. Diese beinhalten unter anderem neben Bilddaten selbst, rein technische Angaben wie z.B. die zur Bestimmung des Volumens notwendigen Dimensionen der Voxel.

Der Einsatz der Software ist sowohl vom Gerätehersteller, als auch von der Hardwareimplementierung des jeweiligen CT-Scanners unabhängig. Die einzige Voraussetzung ist die Unterstützung des DICOM-Datenformats, welche bei allen relevanten Herstellern vorhanden ist. Die Software wurde darauf ausgerichtet, Patientendaten in Rückenlage – die heutzutage dem Standard der Aufnahme ent-

spricht - zu verarbeiten. Die Umstellung auf Bauchlage kann ohne signifikanten Aufwand erfolgen.

Insgesamt wurden 29 CT-Datensätze verwendet. Zur Evaluierung des Systems wurden 20 Folgedatensätze von 10 Patienten in Betrachtung gezogen. Bei allen untersuchten Datensätzen handelt es sich um Patienten, die Asbest exponiert waren und gesicherte asbestbedingte pleurale Verdickungen aufweisen. Bei zwei Patienten lag eine gesicherte Diagnose des Pleuramesothelioms vor.

4.1.3 Entwurf und Entwicklung

Zum Beginn der Arbeit wurden die Spezifikationen für die Softwareplattform und der zugehörige Workstations aufgestellt, welche als Entwurf für die Entwicklung sowohl der Bildverarbeitungstechniken als auch der graphischen Benutzeroberfläche dienten. Daraufhin folgte die Weiterentwicklung der in dem Prototyp eingesetzten Bildverarbeitungstechniken mittels komplexerer Algorithmen, deren Ergebnisse laufend getestet wurden. Für die etappenweise Evaluierung der neuen Softwaremodule bildeten Fachärzte am IASA den Goldstandard.

Fast zeitgleich wurde auch die Arbeit mit der Implementierung der Benutzeroberfläche begonnen. Für die Aufstellung der Spezifikation an die Benutzeroberfläche wurden die wissenschaftlichen Mitarbeiter am IASA befragt. Für die Gestaltung der Benutzeroberfläche wurde gemeinsam eine Liste mit den Anforderungen an die Arbeitsabläufe und Funktionalität des Systems erarbeitet. Diese Liste legt den endgültigen Arbeitsablauf des Systems fest.

4.1.4 Eingesetzte Hardware der Workstations

Während der Entwicklung wurde Höchstleistungs-Workstations benötigt. Für den Betrieb der finalen Software werden mehrere Hochleistungs-Workstations eingesetzt. Insgesamt wurden an den beiden beteiligten Instituten für alle Workstations ca. 20.000 EUR (inkl. Bildschirm und Eingabegeräte) ausgegeben. Die Kosten einer

Höchstleistungs-Workstation betragen 5.000 EUR, während eine Hochleistungs-Workstation ca. 1.000 EUR kostet.

4.1.5 Implementierung

Nach der Feststellung der Hardware-Spezifikation wurde die Workstations akquiriert. Diese ermöglichen die Umsetzungen der komplexeren Algorithmen sowie die Verarbeitungen von größeren CT-Daten. Gleichzeitig wurde die Implementierung der Benutzeroberfläche gestartet.

Im Lauf der Implementierung der Benutzeroberfläche wurde festgestellt, dass sich die Spezifikation der Softwareplattform technisch bedingt änderte, so dass tatsächliche Implementierung der Benutzeroberfläche angepasst werden musste. Für die finale Implementierung der Benutzeroberfläche wurde das MITK (The Medical Imaging Interaction Toolkit) Softwarepaket verwendet, welches durch das Deutsche Krebsforschungszentrum eigens entwickelt wurde.

4.1.6 Auswertung

Die Auswertung wurde durch den LfB und das IASA gemeinsam ausgeführt. Zunächst wurde eine Voruntersuchung, hier als Pilot-Evaluierung bezeichnet, durchgeführt. Diese untersuchte die Zuverlässigkeit des Prototypsystems, bevor dieser auf die endgültige Plattform migriert wurde. Die Pilot-Evaluierung basierte auf einem Goldstandard, welcher ausschließlich durch die Übereinstimmungsbefundung zweier Beurteiler (Consensus Agreement) erstellt wurde. Die ersten Ergebnisse zeigten die hohe Sensitivität des Prototypsystems. Bei der Bemessung von Spezifität wurde das System bewusst benachteiligt, indem anders als im finalen Workflow keine Nachkorrektur durch einen Beurteiler durchgeführt wurde.

Für die zweite Bewertung wurden insgesamt 4532 Markierungen verarbeitet. Es fielen 30 Stunden der Auswertung durch Befunder an. Die Sensitivität der Befunder belief sich auf 0,865, die der Maschine 0,714. Der positive prädiktive Wert der Befun-

der belief sich auf 0,937. Das System hatte unter der Prämisse, dass die hohe Sensitivität gegen eine hohe Rate der falsch detektierten Befunde in Kauf genommen wird, einen niedrigen Wert von 0,352. Für die Beurteilung der computer-gestützten Diagnostik, in der das System bei der Erstellung des Goldstandards berücksichtigt wurde, belief sich deren Sensitivität auf 0,890.

Die erste Auswertung des endgültigen Systems auf der neuen Plattform wurde begonnen. Bei der Evaluierung hat sich herausgestellt, dass die in der neuen Plattform genutzte Fensterung der Hounsfield-Einheiten zur Visualisierung nicht auf die der Beurteiler übliche Fensterung abgestimmt war. Die visuelle Kontrolle der Segmentierung - während der Entwicklung - war dadurch teilweise zu sensitiv für Fettablagerung. Die entsprechenden Einstellungen konnten kurzfristig geändert und dem üblichen Beurteilungsprozess angepasst werden. Des Weiteren hat sich bei der nun stark erhöhten Anzahl von Datensätzen gezeigt, dass insbesondere bei den hochauflösenden Low-Dose Daten das Rauschen zu Klassifikationsfehlern führen kann. Dieses erhöht die Anzahl von detektierten Fettablagerungen, welche als Verdickungen klassifiziert werden und später vom Beurteiler in der Auswertung abgearbeitet werden müssen. Die komplexe und mehrdeutige 3D Morphologie der Verdickungen wird von dem System zu den einzelnen Zeitpunkten gut wiedergegeben.

Bei der Verlaufsauswertung wurden lediglich die Detektion selber, das Volumen und detektierte Wachstum bewertet jedoch nicht die Morphologie. Da eine Korrektur der Morphologie nicht möglich ist, wurden die Detektionsergebnisse bei Nichteindeutigkeit nicht weiter verfolgt. Das Ergebnis hat gezeigt, dass die Mehrdeutigkeit der Morphologie häufig eine manuelle Korrektur des automatisch detektierten Wachstums erfordert.

4.1.7 Transfer

Die verspätete Transferphase beinhaltete zum einen die Aufstellung eines für das Projekt spezifischen Hochleistungsworkstations, sowie die Installation des Software-systems auf dem genannten Workstation am IASA. Die Übergabe der Benutzeranleitung an die Anwender, begleitet durch die Live-Demonstration sowie die anfängliche Hilfestellung bei der Anwendung des Systems, rundeten den Transfer ab. Auch nachträgliche Wünsche seitens der Anwender wurden auch in dieser Phase durch die Aktualisierung der Software iterativ bis zu Endversion des Software-systems ausgeführt.

4.1.8 Probleme in der Ausführung des Arbeitsplans

Bei der Ausführung des Arbeitsplans bestand ein großes Problem in der anfänglichen Phase des Forschungsvorhabens. Die Suche nach einem zweiten wissenschaftlichen Mitarbeiter am LfB gestaltete sich schwieriger als erwartet, so dass insgesamt erst nach 7 Monaten der zweite wissenschaftliche Mitarbeiter angestellt werden konnte. Des Weiteren konnte in dieser Phase fachlich geeignete studentische Hilfskräfte nur sehr verzögert akquiriert und angestellt werden. Im Lauf der Zeit konnte ein fachlich kompetentes und engagiertes Team der studentischen Hilfskräfte gebildet werden. Durch das aufgestellte Team konnte der zeitliche Rückstand aufgeholt werden.

Bei der Umsetzung auf der finalen Arbeitsplattform hat sich - wie in Abschnitt 5.1.3 detaillierter dargelegt - eine Verzögerung ergeben, da die etablierten Software-Plattformen keine Visualisierung der zwei verschiedenen Aufnahme-Zeitpunkten gestatten. Dieses Problem wurde durch das Implementierungsteams letztendlich gelöst. Auch bei der Auswertung, vgl. Abschnitt 4.1.6, hat ein personeller Engpass bei IASA zu einer Verzögerung geführt, die dann durch eine neue Aufstellung des bearbeitenden Ärzteteams seitens IASA zum späteren Zeitpunkt aufgefangen werden konnte.

Für den gesamten Verlauf der Forschung entstand kein wesentliches Problem.

4.2 Angewendeten Algorithmen

Zur Vollautomatisierung des Softwaresystems wurde ein echtzeitfähiger Registrierungsalgorithmus entwickelt, welcher speziell auf die vorhandene systemspezifische Arbeitsweise zugeschnitten ist. Dieser wurde innerhalb der endgültigen Softwareplattform implementiert. Die angewendeten Algorithmen können grob in folgende Schritte unterteilt werden:

4.2.1 Initialsegmentierung der Lungen

Zunächst wird die Lunge segmentiert, indem eine speziell auf den Anwendungszweck zugeschnittene Version des Otsu Schwellwertverfahrens (Supervised Range-Constrained Otsu-Thresholding mit auf die Lunge abgestimmte Beschränkungen der Grauwertbereiche, bekannt auch als Hounsfield-Unit) auf die CT-Daten angewendet wird. Die Erweiterung ist insbesondere nötig um die Robustheit gegenüber stark veräuschten Bildaufnahmen zu erhöhen. Des Weiteren werden anatomische Besonderheiten der Lunge, sowie Patientenposition und Bildausschnitt in diesem Schritt berücksichtigt, um eine zuverlässige und getrennt Segmentierung des rechten und linken Lungenflügels wie in Abbildung 1 zu erhalten.

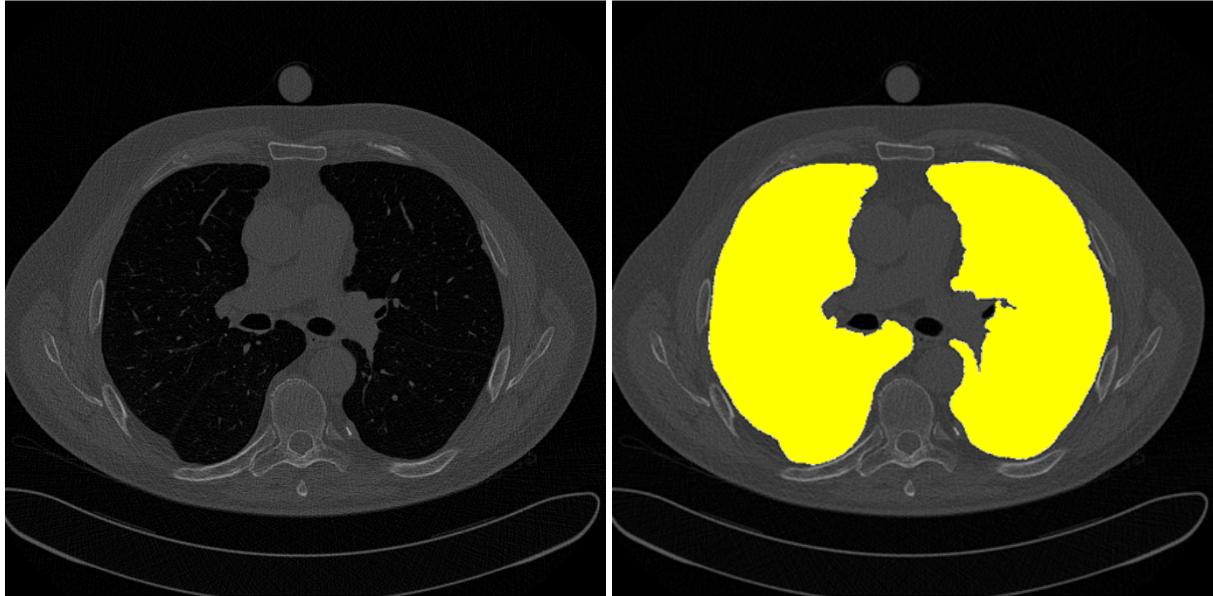


Abbildung 1: CT-Schichtbild (links) und CT-Schichtbild mit segmentiertem Lungengewebe (in Gelb) überlagert (rechts).

4.2.2 Feine Segmentierung der Lungen

Eine genauere Segmentierung, welche die Lungenbegrenzung verfeinert und partielle Volumen-Effekte berücksichtigt, wird mit dem Einsatz eines EM-Klassifikators erzielt.

Optional zuschaltbar ist der darauf folgende Markov-Gibbs-Random-Field Klassifikator, welcher die verschiedenen Gewebetypen anhand von Nachbarschaftsbeziehungen verifiziert und Fehlklassifikationen einzelner Bildelemente unterdrückt. Das Ergebnis des EM-Klassifikators und des nachgeschalteten Markov-Gibbs-Random-Field Klassifikators ist in Abbildung 2 gezeigt.

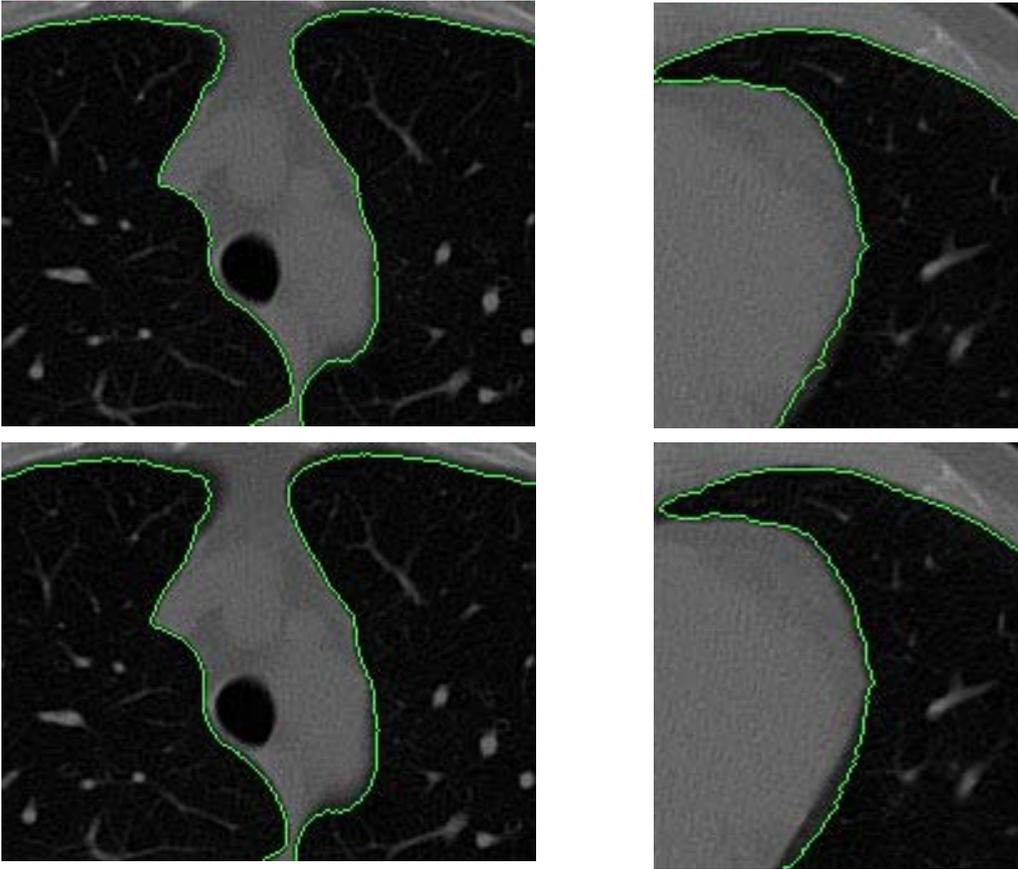


Abbildung 2: Begrenzung der Lunge (grün) vor (oben) und nach Korrektur bzgl. des partiellen Volumen-Effekts (unten).

Aus den Segmentierungsergebnissen wird die Lungenkontur generiert, die nun 3D-oberflächenbasiert, anstatt zuvor 3D-volumenbasiert die Oberfläche beschreibt. Eine exemplarische Oberfläche ist in Abbildung 3 gegeben.

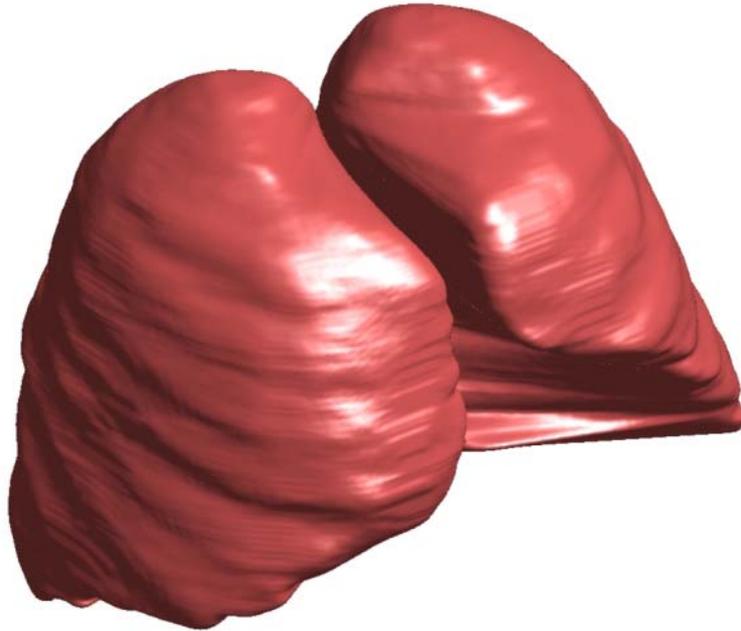


Abbildung 3: 3D Oberflächenbeschreibung der Lunge.

4.2.3 Detektion der pleuralen Verdickung

Im darauf folgenden Schritt wird ein patientenindividuelles Modell einer gesunden Lungenkontur erstellt, wofür unter anderem die konvexe Hülle der Lunge eingesetzt wird.

Die Differenzen zwischen gesunder und tatsächlicher Lunge dienen als Initial-Beschreibung von Verdickungen, wie exemplarisch in Abbildung 4 gezeigt. Eine gewebebasierte Klassifikation erfolgte bereits in den vorhergegangenen Schritten. In diesem Schritt werden nun Eigenschaften der 3D-Morphologie der Verdickungen als zusätzliche Klassifikationsmerkmale herangezogen.

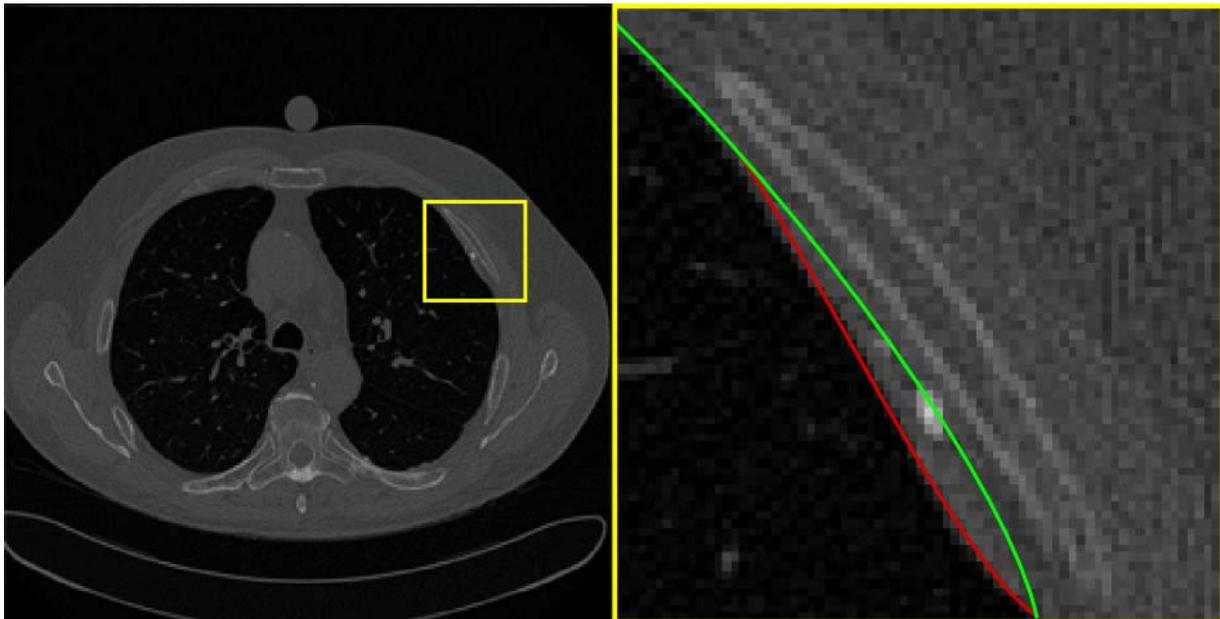


Abbildung 4: Verlauf der tatsächlichen Lunge (rot) und der eigentlich gesunden Lunge (grün).

4.2.4 Quantitative Analyse der detektierten Verdickung

Aus den extrahierten Verdickungen werden die Eigenschaften Volumen, größte Dicke, Ausbreitung, Position und Gewebeeigenschaften extrahiert, um diese Informationen für die Diagnose und spätere Zuordnung über zwei Zeitpunkte einzusetzen.

4.2.5 3D-Visualisierung der detektierten Verdickung

Als finaler Schritt der Auswertung eines einzelnen Zeitpunktes erfolgt die Visualisierung der Verdickungen mittels des Marching-Cube-Algorithmus. Dieser ermöglicht eine Beurteilung der Verdickungen in Transversal-, Sagittal- und Coronalebene. Auch eine 3D-Visualisierung zur Beurteilung der Topologie wird durch diesen Schritt ermöglicht.

4.2.6 Automatische Verlaufskontrolle

Die Zusammenführung der Daten von zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, wie in Abbildung 5 gegeben, erfolgt über eine vollautomatische Registrierung. Diese überlagert die Lungenbilder von beiden Zeitpunkten unter Berücksichtigung des

segmentierten Lungengewebes durch Minimierung des Bildfehlers. Die Überlagerung, wie in Abbildung 6 visualisiert, ermöglicht eine zuverlässige Zuordnung der Verdickungen zwischen verschiedenen Zeitpunkten.

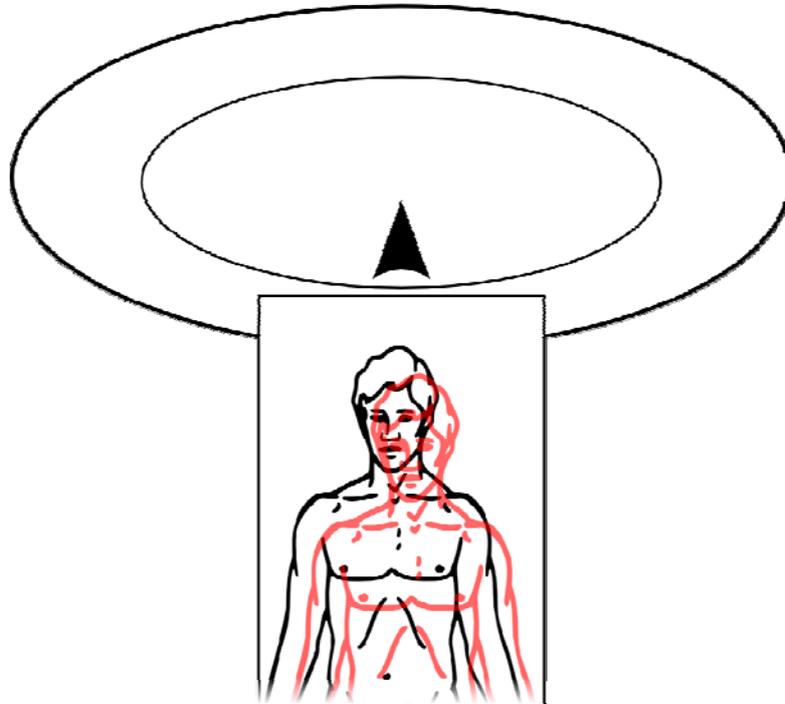


Abbildung 5: Patient hat zu beiden unterschiedlichen Zeitpunkten der CT-Bildgebung eine andere Position.

Hierbei wird zum einen die extrahierte relative Positionsinformation der Verdickungen und zum anderen Informationen über das enthaltene Gewebe genutzt, und resultiert in den über zwei Zeitpunkte hinweg zugeordneten Verdickungspaaren.

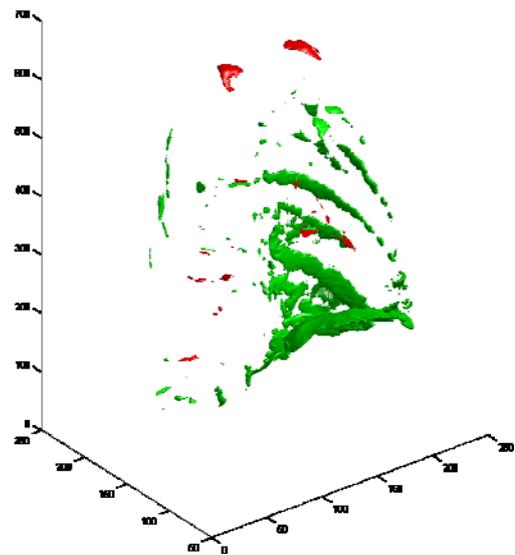
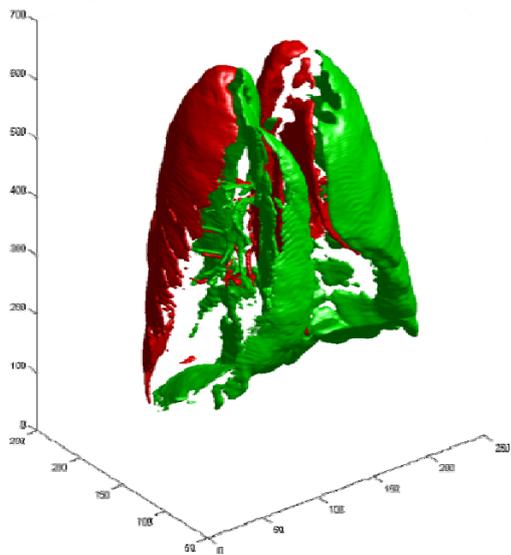


Abbildung 6: Differenz der überlagerten Lungenmaske vor (links) und nach Korrektur der unterschiedlichen Positionen (rechts)

5 Ergebnisse

5.1 Das finale automatische System

5.1.1 Der Prototyp

Für die erste Auswahl und Entwicklung von geeigneten Bildverarbeitungsalgorithmen wurde ein Prototyp entwickelt und folgende Funktionalitäten implementiert: Verarbeitung von DICOM-Daten, vollautomatische Segmentierung der Lunge, manuelle und automatische Segmentierung der Verdickungen, semiautomatische Registrierung der Lungen, sowie vollautomatische Zuordnung der Verdickungen. Bei der Entwicklung des Prototyps wurden für jeden einzelnen Arbeitsschritt verschiedene alternative Methoden entwickelt, getestet und jeweils die beste der Alternativen ausgewählt. Dabei wurden verschiedene Eigen- und Fremdbibliotheken eingesetzt. Die einzelnen Methoden wurden so entworfen und implementiert, dass sie für jeweilige Fragestellung und Aufgabe konfigurierbar sind. Diese Eigenschaften garantieren zwar hohe Flexibilität in der Entwicklung, implizieren jedoch auch hohe Komplexität, aufgrund deren sich die weitere Optimierung des Systems bzgl. der Laufzeit sowie Stabilität aufwendig gestaltet.

5.1.2 Die Anforderungen

In gemeinsamen Gesprächen zwischen den anwendenden Medizinerinnen und den Entwicklungsingenieuren haben sich, für einen zukünftigen klinischen Routineeinsatz, folgende Voraussetzungen ergeben:

- Zuverlässigkeit der Algorithmen,
- Stabilität des Systems,
- Geschwindigkeit der Diagnose,
- Kompatibilität hinsichtlich der Eingangsdaten,

- intuitive Bedienbarkeit der grafischen Benutzeroberfläche, sowie
- einheitlich definierte Schnittstellen innerhalb des Systems.

5.1.3 Die Umsetzung auf die neue Plattform

Für eine Umsetzung, welche diese Anforderungen erfüllt, wurde eine geeignete Arbeitsplattform gesucht. Das Softwarepaket MITK (The Medical Imaging Interaction Toolkit) des Deutschen Krebsforschungszentrums hat sich hierfür als geeignet erwiesen. Nach weiterer Recherche erschien die Plattform „Graphical Interface for Medical Image Analysis and Simulation“, (GIMIAS), welche auf MITK basiert und zusätzlich ein sogenannte Workflow-Management beinhalten, als noch passender auf unser Anwendungsszenario zugeschnitten. Diese Plattform wird vom Center for Computational Image and Simulation Technologies in Biomedicine an der Universität Pompeu Fabra Barcelona entwickelt.

Bei der Entwicklung der Produktivplattform hat sich gezeigt, dass sowohl das MITK (Stand Juli 2011), als auch GIMIAS (Stand Juli 2011) nicht ohne Erweiterungen für die gleichzeitige, aber separat steuerbare Verwaltung und Visualisierung von Datensätzen von zwei Zeitpunkten geeignet sind. Das zunächst geeigneter erscheinende GIMIAS erwies sich nach mehrmonatiger Entwicklung als nicht flexibel genug um diese Erweiterungen durchzuführen. Stattdessen wurde eine eigene Plattform auf Basis des MITKs entwickelt. Die Verwaltung der Datensätzen von zwei verschiedenen Zeitpunkten und das Workflow-Management wurden vollständig neu entwickelt und in einer eigenen - auf den Anwendungszweck - zugeschnittenen Benutzeroberfläche vereint. Diese Benutzeroberfläche wurde basierend auf dem im MITK enthaltenen VTK und der plattformunabhängigen Bibliothek Qt der Firma Digia entwickelt. Durch eine konsequente Trennung der Algorithmen von der Benutzeroberfläche ist zukünftig eine flexible Weiterentwicklung möglich. Sowohl die Datensatzverwaltung, als auch das Workflow-Management ermöglichen bereits jetzt

eine Erweiterung auf mehr als zwei Zeitpunkte, was jedoch eine Weiterentwicklung der Algorithmen und der Benutzeroberfläche erfordert.

5.2 Veröffentlichungen

Seit dem Beginn des Forschungsvorhabens wurden mehrere Beiträge auf Fachkonferenzen und Tagungen veröffentlicht und dem Publikum vorgestellt. Dabei gab es seitens des Publikums positive Resonanz. Mitunter wurde ein Betrag in einer Ingenieurzeitschrift veröffentlicht.

Auf einem internationalen Kongress wurde die Arbeit mit dem ersten Preis im Bereich der biomedizinischen Technik ausgezeichnet.

Außerdem wurde weitere Forschungsarbeiten (Diplomarbeit und Master Thesen) im Rahmen dieses Forschungsvorhabens mit dem ersten Preis ausgezeichnet. Für die Diplomarbeit wurde die Auszeichnung als herausragende Arbeit für innovative, interdisziplinäre Arbeiten aus dem Bereich der Medizintechnik verliehen. Eine der Master Thesen wurde als herausragende Master These der Universität im Bereich der Informatik ausgezeichnet.

Ferner wurden die Mitarbeiter des LfB zum Vortrag über das Projekt beim MAASTRO CLINIC in Maastricht eingeladen.

5.2.1 Eingeladene Vorträge

MAASTRO CLINIC in Maastricht am 27. October 2010:

1. *Computer-Assisted Diagnosis for Early Stage Pleural Mesothelioma.*
Kraisorn Chaisaowong
2. *Automatic spatiotemporal matching of 3D CT data sets.*
Peter Faltin

5.2.2 Auszeichnungen

2009

- **Der 1. AKM Förderpreis**

für innovative, interdisziplinäre Arbeiten aus dem Bereich der Medizintechnik wurde an

Christian Bürger

für seine herausragende Arbeit

3D Analyse von Spiral-CT-Daten zur Frühdiagnose des Pleuramesothelioms: Gewebespezifische Segmentierung und Klassifikation pleuraler Verdickungen.

durch das

Aachener Kompetenzzentrum Medizintechnik - AKM e.V.,
in Lüttich verliehen.

2010

- **Der 1. Preis in dem Fachbereich Biomedizinische Technik**

wurde durch das Programmkomitee der POSTER 2010, the 14th International Student Conference on Electrical Engineering an

Kraisorn Chaisaowong

für die Arbeit

*“Semi-Automatic Assessment of Pleural Thickenings:
Towards an Early Diagnosis of Pleuramesothelioma”*

in Prag verliehen.

- **Der 1. Preis für die beste Masterarbeit des akademischen Jahres 2008**

wurde an

Jirawit Lerdsinmongkol

für seine herausragende Arbeit

“Efficient Morphologic Operation to Remove Small Noise on Binary Volume Data”

durch die Graduiertenschule der King Mongkut's University of Technology North Bangkok verliehen.

5.2.3 Zeitschriftenbeitrag

3D Surface-based Detection of Pleural Thickenings.

Peter Faltin and Kraisorn Chaisaowong

Acta Polytechnica Journal of Advanced Engineering (51), pp. 39-44, 2011, ISSN 1210-2709.

5.2.4 Tagungsbeiträge

Software System for the Computer-Assisted Diagnosis of Early Stage Pleural Mesothelioma.

Kraisorn Chaisaowong, Achim Knepper, Elke Ochsmann, Thomas Kraus, and Til Aach

in Proc. 49. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin, Aachen (Germany), vol 44, i 3, pp 184, 2009.

3D Modeling of Detected Pleural Thickenings through Thin Plate Spline Interpolation.

Nipaporn Saekor, Somchart RoongruangSORAKARN, Kraisorn Chaisaowong, Thomas Kraus and Til Aach

in Proc. The 2009 ECTI International Conference (Electrical Engineering/Electronics, Computer, Telecommunications and Information Technology Association), an IEEE Conference, Chonburi (Thailand), pp 1106 - 1109, 2009.

A Topology-Oriented and Tissue-Specific Approach to Detect Pleural Thickenings from 3D CT Data.

Christian Bürger, Kraisorn Chaisaowong, Achim Knepper, Thomas Kraus, and Til Aach

in Proc. SPIE Medical Imaging: Image Processing, Lake Buena Vista (FL/USA), pp 72593D-1--11, 2009.

Semi-Automatic Assessment of Pleural Thickenings: Towards an Early Diagnosis of Pleuramesothelioma.

Kraisorn Chaisaowong

in Proc. The 14th International Student Conference on Electrical Engineering "POSTER 2010", Prague (Czech Republic), pp B14, 2010.

3D Surface-based Detection of Pleural Thickenings.

Peter Faltin and Kraisorn Chaisaowong

in Proc. The 15th International Student Conference on Electrical Engineering "POSTER 2011", Prague (Czech Republic), pp B104, 2011.

Automatic 3D Modeling of Pleural Thickening through Thin Plate Spline Interpolation.

Kraisorn Chaisaowong, Nipaporn Saekor, Somchart RoongruangSORAKARN, Thomas Kraus and Til Aach

in Proc. The 2011 ECTI International Conference (Electrical Engineering/Electronics,

Computer, Telecommunications and Information Technology Association), an IEEE Conference, Khon-Khaen (Thailand), pp 1019 - 1022, 2011.

Markov-Gibbs Model Based Registration of CT Lung Images using Subsampling for the Follow-Up Assessment of Pleural Thickenings.

Peter Faltin, Kraisorn Chaisaowong, Thomas Kraus and Til Aach

in Proc. The 2011 18th IEEE International Conference on Image Processing (ICIP 2011), Brussels (Belgium), accepted, 2011.

Non-rigid surface proximity registration of CT images considering the influence of pleural thickenings.

Peter Faltin, Kraisorn Chaisaowong, Thomas Kraus and Til Aach

in Proc. Medical Imaging 2012: Image Processing (SPIE-MI 2012), vol. 831409, pp. 831409-831409-6, San Diego (USA), 2012.

Registration of Lung Surface Proximity for Assessment of Pleural Thickenings.

Peter Faltin, Kraisorn Chaisaowong, Thomas Kraus and Til Aach

in Proc. Bildverarbeitung für die Medizin 2012 (BVM 2012), Informatik aktuell, pp. 213-218, Berlin (Germany), 2012.

Volume-Preserving Correction for Image Registration using Free-Form Deformations.

Peter Faltin, Kraisorn Chaisaowong and Til Aach

in Proc. IEEE International Conference on Image Processing (ICIP 2012), pp. 2945 - 2948, Lake Buena Vista (USA), 2012.

Evaluierung und Zuverlässigkeitstest eines computer-gestützten Systems zur Detektion von pleuralen Verdickungen in 3D CT-Daten

Kraisorn Chaisaowong, Chaicharn Akkawutvanich, Elke Ochsmann and Thomas Kraus

In: 53. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), Arbeitsmedizin in Europa, Muskel-Skelett-Erkrankungen und Beruf, p. 144, Bregenz (Österreich), 2013

Vollautomatische Detektion und Verlaufskontrolle der pleuralen Verdickungen

Peter Faltin, Kraisorn Chaisaowong, Elke Ochsmann and Thomas Kraus

In: 53. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), Arbeitsmedizin in Europa, Muskel-Skelett-Erkrankungen und Beruf, p. 144, Bregenz (Österreich), 2013

5.2.5 Laufende Forschungsarbeiten

- *Erstellung von synthetischen 3D Verdickungsdaten.*

Marcin Kopaczka

5.2.6 Abgeschlossene Forschungsarbeiten

- *Automatische Verlaufskontrolle der Pleuraverdickung aus 3D CT Daten.*
Simon Keller
- *Lokalisierung, Klassifizierung und Segmentierung von Pleuraplaques in Volumendaten.*
Pierre Kengne
- *Interaktive Segmentierung von 3D Verdickungen in CT-Lungendaten.*
Hendrik Hachmann
- *A Close-To-Reality 3D Modeling and Visualization towards the Volumetry of Pleural Thickening from CT Data.*
Chaicharn Akkawutvanich
- *Segmentierung von Pleuraverdickungen für die Verlaufskontrolle.*
Ömer Afsar
- *Interpolation der Öffnungen auf 3D Lungenoberfläche.*
Rami Botros
- *Oberflächenbasierte nicht-rigide Registrierung von CT-Lungendaten.*
Monika Kwiecien
- *3D Gewebespezifische Segmentierung pleuraler Verdickungen.*
Christoph Wilkmann
- *3D Modeling of Detected Pleural Thickening through Thin Plate Spline Interpolation*
Nipaporn Saekor
- *Efficient Three-Dimensional Morphological Operation to Remove Small Noise on Binary Volume Data.*
Jirawit Lerdsinmongkol
- *3D Analyse von Spiral-CT-Daten zur Frühdiagnose des Pleuramesothelioms: Gewebespezifische Segmentierung und Klassifikation pleuraler Verdickungen.*
Christian Bürger
- *Semiautomatische Koregistrierung der Pleuraverdickungen anhand der anatomischen Fixpunkte.*
Benjamin Bross

- *Automatic 3D Segmentation of Pleura from CT Data.*
Eduard Angelats Company
- *3D-Analyse und Visualisierung pleuraler Verdickungen in Spiral-CT-Daten.*
Peter Jacobs
- *Interaktive Segmentierung von 3D Verdickungen in CT-Lungendaten.*
Patrick Jäger
- *Semiautomatische Segmentierung, quantitative Vermessung und Verlaufsdokumentation von Pleuramesotheliomen in Spiral-CT-Bildsequenzen.*
Stefan Vogel

6 Ergebnisse von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

Zwei Schlüsselveröffentlichungen mit Bezug auf die Arbeit im Gebiet der computer-gestützten Diagnose für Pleuramesotheliome wurden im Laufe des Forschungsvorhabens publiziert.

“Computerized segmentation and measurement of malignant pleural mesothelioma.

Sensakovic WF, Armato SG 3rd, Straus C, Roberts RY, Caligiuri P, Starkey A, and Kindler HL.

in Medical Physics, vol. 38, nr. 1, pp 238-244, 2011”

Wie bereits zum Beginn des Forschungsvorhabens berichtet, existierte bisher weltweit kein Bildverarbeitungssystem zur vollautomatischen Erkennung von pleuralen Verdickungen anhand von CT-Bildern. Lediglich eine systematische Lösung zur Vermessung von Pleuramesotheliomen, basierend auf einem halbautomatischen Algorithmus eindimensionaler Vermessung, wurde von einer Arbeitsgruppe der *University of Chicago, Department of Radiology, USA*, vertreten durch *Armato und Sensakovic*, beschrieben.

Die oben erwähnte Publikation dieser Arbeitsgruppe fasst die Entwicklung der Arbeitsgruppe zusammen. Beschrieben wurden die Schritte der Bildverarbeitung zur Segmentierung der Lungen, der hemithorakalen Kavitäten, sowie zur Bestimmung und Volumetrie der malignen Pleuramesotheliome.

Die Segmentierung der Lungen erfolgt automatisiert durch die Analyse der HU-Werte, der Textur sowie der Form. Um die anderen Schritte auszuführen, benötigt das System jedoch die Interaktion der Benutzer.

Um die hemithorakalen Kavitäten aus dem 3D Datensatz zu segmentieren, muss der Benutzer anatomische Angabe zur Leberregion machen. Für die finale Segmentierung der Pleuramesotheliomen benötigt das System das *a priori* Wissen über das Vorhandensein der Pleuramesotheliomen vom Benutzer.

Jüngst wurde außerdem eine Arbeit von einer weiteren Forschungsgruppe am *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Columbia University, USA*, geführt von Liu, veröffentlicht.

“Assessment of Therapy Responses and Prediction of Survival in Malignant Pleural Mesothelioma Through Computer-Aided Volumetric Measurement on Computed Tomography Scans.

Liu, F.; Zhao, B.; Krug, L. M.; Ishill, N. M.; Lim, R. C.; Guo, P.; Gorski, M.; Flores, R.; Moskowitz, C. S.; Rusch, V. W. and Schwartz, L. H.

in *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 5, nr. 6, pp 879-884, 2010.”

Die Arbeit berichtet über die Verlaufskontrolle der Behandlung von malignen pleuralen Mesotheliomen mit Hilfe der computer-gestützten Volumetrie. Zur Bestimmung und Segmentierung des Tumorumfanges wurden semiautomatische Methoden der Bildverarbeitung herangezogen. Schrittweise Entfernung des nicht-relevanten Gewebes führt hierbei zur Trennung von Pleuramesotheliomen von der Umgebung.

Ferner existiert eine weitere schematische Lösung zur Detektion von Pleuraplaques und Pleuraverdickungen von einer Arbeitsgruppe an dem *School of Computer Science and Engineering, University of New South Wales, Australia*, vertreten durch *Rudrapatna*, über die auch bereits zum Beginn des Forschungsvorhabens berichtet wurde. Mit Hilfe der Trainingdaten werden die Randpixel an der Lungenkontur aufgrund eines erstellten Wahrscheinlichkeitsmodells klassifiziert. Jedoch basiert diese Methode auf der Einzelbildverarbeitung, die den dreidimensionalen Zusammenhang nicht berücksichtigt. Im Laufe des Forschungsvorhabens wurde keine Weiterentwicklung durch die Arbeitsgruppe veröffentlicht.

7 Bewertung der Ergebnisse

7.1 Evaluierung

7.1.1 Evaluierung des Prototyps

Für die Qualitätssicherung des Systems bei der Portierung des Prototypsystems auf die klinische, wurde die Evaluierung schon zum früheren Zeitpunkt des Projektplans vorgezogen. Durch die sogenannte Pilotevaluierung wurde ausschließlich eine momentane Aufnahme des Qualitätsbildes des Prototypsystems festgehalten, die als Grundlage zur Qualitätssicherung in den weiteren Schritten diente. Ziel der Pilotevaluierung war zunächst erstmalig die Befundungsqualität des Systems in Form eines Prototyps festzustellen, damit in der nachfolgenden eigentlichen Evaluierung der Vorteil der computergestützten Befundung ermittelt wurde. Gegenüber der visuellen Wahrnehmung des Menschen kann die digitale Bildverarbeitung, die bei den CT-Aufnahmen entstehenden großen Datenmengen konstant objektiv auswerten und visuell nur schwer wahrnehmbar Bilddetails berücksichtigen. Dieser Vorteil wurde durch den nachgewiesenen Mehrwert der Fusion Mensch und Maschine während der Prototypen-Evaluierung demonstriert.

Zur Pilotevaluierung wurde ein Goldstandard zugrundegelegt, der ausschließlich durch menschliche Befundung entstand. Auf diesem Goldstandard wurde sowohl die menschliche Beurteilung als auch die maschinelle Befundung abgeglichen. Insgesamt wurden dabei 4532 Markierungen aus 745 CT-Schicht-Bildern verarbeitet und bewertet. Während der menschliche Befunder eine mittlere Sensitivität von 86,5% erreichte, wurde bei dem semi-automatischen maschinellen Befunder ein Wert von 71,4% ermittelt. Dieser maschinelle Durchschnittswert der Sensitivität bestätigte die Ergebnisse aus den Vorarbeiten, die die Evaluierung der Algorithmen in den unter-

schiedlichen Modulen bemessen hat. Außerdem verspricht der höchste erreichte Wert des maschinellen Befunders von 86,3% einen erfolgreichen Einsatz in der klinischen Routine, der zusammen mit dem menschlichen Befunder nicht nur höhere Sensitivität sondern auch quantitativ erfassbare Befundungssicherheit bei der Diagnostik für den Patienten anbieten wird.

Bei der Fusion von Mensch und Maschine hat sich ein deutlich erhöhter Wert der Sensitivität von im Schnitt 89,0% und im besten Fall von 92,7% ergeben.

7.1.2 Evaluierung des finalen Systems

Aufgrund der in Abschnitt 4.1.8 aufgeführten Verzögerungen lag, zum Zeitpunkt des vorläufigen Abschlussberichts, zunächst nur die finale Auswertung zweier Datensätzen eines Patienten mit insgesamt 299 detektierten 3D-Verdickungen von zwei unterschiedlichen Zeitpunkten vor. Diese Auswertung wurde in einem der Prototypen-Evaluierung ähnlichen Szenario ausgeführt und bewertet. Es wurde nur die Performance des finalen Systems gegen einen Beurteiler, ohne dass die Möglichkeit von Nachkorrekturen durch einen Beurteiler genutzt wurde, betrachtet. Hierbei hat sich gezeigt, dass 73% der gefundenen Verdickungen korrekt detektiert wurden.

Für die neu eingeführte voll-automatische Zuordnung der Verdickungen wurden dann weitere 18 Datensätzen von 9 Patienten herangezogen, so dass die Endevaluierung insgesamt wie vorgesehen mit 20 Datensätzen ausgeführt wurde. Diese Evaluierung der voll-automatischen Zuordnung zeigte eine korrekte Zuordnung in 95% der Fälle. Das eigentliche Wachstum wurde in 54% der Fälle voll-automatisch korrekt bestimmt. Für die detektierten Wachstumswerte ergeben sich eine Sensitivität von 52% und Spezifität von 55%.

Viele der fehlerhaft erkannten Verdickungen können von einem geübten Beurteiler schnell erkannt und herausgefiltert werden. Die zeitintensive Zuordnung der Verdickungen zwischen den Zeitpunkten ist zuverlässig. Die häufig fehlerhafte

Bestimmung des Wachstums hängt vor allem mit der Mehrdeutigkeit der 3D-Morphologie der Verdickungen (vgl. Abschnitt 9.1) zusammen und muss durch den Beurteiler manuell korrigiert werden.

Die abschließende Evaluierung des finalen Systems macht quantitativ eine Aussage darüber, ob Progredienz mit Hilfe des Softwaresystems zuverlässig bestimmt werden kann. Hierfür wird das Wachstum von Verdickungen,

- die korrekt Detektiert wurden,
- die zwischen beiden Zeitpunkten korrekt zugeordnet wurden, und
- deren Morphologie zu beiden Zeitpunkten identisch erfasst wurde,

als Ausgabe der Software bewertet. Es erfolgt keine Korrektur der vollautomatisch generierten Zwischenergebnisse.

Dieses Wachstum wurde mit Ergebnissen des Standard CT-Klassifikationsbogens (ICOERD) verglichen. Die detaillierten Ergebnisse sind in Anhang 2 aufgeführt. Im Folgenden wird die manuelle Klassifikation der Dicke und des Volumens (pseudo Volumen entsteht durch Multiplikation der Dicke und Ausdehnung) mit dem berechneten Wachstum der Dicke und des Volumens durch die Software verglichen:

Patient	Befunder 1				Befunder 2				Befunder 3				Software mit Befunder 1		Software mit Befunder 2	
	Dicke		Volumen		Dicke		Volumen		Dicke		Volumen		relatives Wachstum		relatives Wachstum	
	Zeitpkt. 1	Zeitpkt. 2	Dicke	Volumen	Dicke	Volumen										
1	4	4	6	6	2	2	3	3	3	3	6	6	-0.08	-0.03	-0.08	-0.03
2	2	5	2	8	3	6	5	9	2	5	4	10	0.25	1.38	0.25	1.38
3	1	4	1	10	1	5	1	11	1	4	1	10	5.48	6.25	5.48	6.25
4	6	6	12	12	4	4	12	12	5	5	10	10	0.08	0.36	-0.02	0.22
5	5	5	8	8	3	3	5	6	4	4	7	7	0.01	0.16	0.03	0.27
6	1	2	1	2	0	2	0	2	2	2	2	2	0.00	0.00	0.00	0.00
7	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00	0.00	0.00	0.00
8	5	5	10	10	4	4	10	10	4	5	10	13	-0.09	0.48	-0.09	0.48
9	1	3	1	3	2	4	2	4	3	4	3	7	0.00	0.00	0.00	0.00

Hierbei wurden Datensätze, bei denen eine Änderung der Klassifikation laut Bogen vorlag, sowie Datensätze, bei denen die Software ein Wachstum von mehr als 15% ausgab, jeweils getrennt nach Dicke und Volumen sowie Befunder rot eingefärbt.

Eindeutig erkennbar ist dabei, dass eine Progredienz mit Hilfe der Software von beiden Befundern identisch eingeschätzt wird. Im Vergleich zur vollständig manuellen Befundung zeigt sich, dass Progredienz, die von mindestens 2 Begutachtern erkannt wurde, in zwei Fällen nicht durch die Software erkannt werden konnte. In drei Fällen wird jedoch Progredienz, welche von nur einem oder keinem Begutachter manuell erkannt wurde, signalisiert.

Die Software liefert somit einen Mehrwert bzgl. Reproduzierbarkeit und Sensitivität bei der Erkennung von Progredienz. Sie kann jedoch wegen der komplexen Morphologie von Verdickungen (vgl. Abschnitt 9.1) nicht bei alle detektierten Verdickungen eine korrekte Wachstumsberechnung durchführen. Ohne die manuelle Nachkorrektur der Zwischenergebnisse, welche in der Auswertung nicht vorgenommen wurde, können somit nicht alle Fälle von Progredienz erfasst werden.

7.2 Relevanz für das Forschungszweck/-ziel

Durch die anfängliche Evaluierung ließ sich bestätigen, dass die Endergebnisse des Forschungsvorhabens in Form des vollautomatisierten finalen Systems zur computer-gestützten Diagnose des Pleuramesothelioms in Frühstadium weiterhin dem Ziel entsprechen.

Durch die Inbetriebnahme des Systems in der Klinikroutine sind die resultierenden Befunde nicht nur quantitativ erfassbar, sondern auch reproduzierbar erfassbar. Mit dem aktuellen Stand der Software kann jedoch noch nicht zusätzlich auf eine CT-

Klassifikation nach ICOERD verzichtet werden. Ein zusätzlicher Einsatz der Software verspricht jedoch eine sensitivere Diagnose von Progredienz.

7.3 Schlussfolgerungen

Das vollautomatische Softwaresystem ermöglicht dem Befunder erstmalig die Veränderung der pleuralen Verdickungen quantitativ erfassbar und reproduzierbare zu dokumentieren.

7.4 Relevanz für die gesetzliche Unfallversicherung

Das vorliegende Vorhaben zur angewandten Forschung und Entwicklung liegt im Bereich der Analyse und Aufbereitung von Verfahren der Diagnostik sowie der sekundären Prävention der BK 4105. Das entwickelte System bietet nicht nur ein hilfreiches Mittel zur frühzeitigen Erkennung der Erkrankung in der Vorsorgeuntersuchung. Für den Fall einer bereits bestehenden Krankheit hilft die Frühdiagnose, der Verschlimmerung der Krankheit entgegenzuwirken.

8 Umsetzungs- und Verwertungsplan

Die Umsetzung der Ergebnisse des Forschungsvorhabens in die Praxis ist durch die Migration des Systems in das IASA realisiert.

Damit ist die klinische diagnostische Routineanwendung möglich, und als Ziel des Forschungsvorhabens erreicht. Außerdem kann das System während der Therapie und der Rehabilitation als eine unterstützende Hilfe zur Beobachtung und Optimierung der Therapieverfahren eingesetzt werden.

Eine Weiterentwicklung der vorhandenen Software im Rahmen von Folgeprojekten wird derzeit von den beteiligten Forschungsgruppen diskutiert.

9 Ausblick

9.1 Wissenschaftliche Herausforderung

Die Automatisierung des Systems zur Verlaufskontrolle einer Verdickung setzt vor allem die richtige Registrierung der detektierten Verdickungen aus den zwei Datensätzen voraus. Die Zuordnung der detektierten Verdickungen in den CT-Daten unterschiedlicher Zeitpunkte basiert auf der Ortsbestimmung der jeweiligen Verdickung auf den zugehörigen Lungenoberflächen, welche im Voraus registriert wurden. Folglich wurde die Morphologie zweier detektierten Verdickungen nicht abgeglichen. Im Laufe der Entwicklung des Systems hat sich gezeigt, dass dies zu inkonsistenten Segmentierungen der gleichen Verdickung zu unterschiedlichen Zeitpunkten führen kann.

Die zukünftige Aufgabe in der Entwicklung wird darin bestehen, eine konsistente Segmentierung der Verdickungen zu garantieren. Der daraus entstandene Algorithmus wird in das System eingepflegt, um die Zuordnung der Verdickung treffsicherer zu gestalten.

9.2 Externe Praxiserprobung

Da das System innerhalb der Forschungsgemeinschaft entwickelt wurde, bestimmten die Erfahrungen und Vorwissen der involvierenden Befunder die Entwicklung sowie die Gestaltung des Systems. Um auch die Tauglichkeit des Systems in der Praxis außerhalb dieser Forschungsgemeinschaft bestätigen zu lassen, muss das System auch die externe Praxiserprobung bestehen.

Für diesen Zweck wird weiterhin bei fachbezogenen Konferenzen auf die Verfügbarkeit des Systems hingewiesen. Auf der aktuellen Fachkonferenz „**53. Jahrestagung**

der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), gemeinsam mit der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin (ÖGA) und der Frühjahrstagung der Schweizerischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin (SGARM)“ vom 13. - 16. März 2013 wurde eine Live-Demonstration des Softwaresystems aufgebaut. Praktizierende Ärzte, die Vorsorgeuntersuchungen bei Verdacht auf Pleuramesotheliome durchführen, haben Ihr Interesse bekundet, das System testweise einzusetzen. Die Software und Dokumentation wird bei Interesse von uns unentgeltlich zur Verfügung gestellt. Die Evaluierungen durch praktizierende Ärzte können koordiniert werden, um einen Synergieeffekt zur Verbesserung des Systems zu erzielen.

9.3 Verbesserung der Funktionalität

Auch in der Nutzungsebene bestehen mehrere Möglichkeiten für Erweiterung der Funktionalität des Systems. Verschiedene Forschungsarbeiten wurden bereits als eigens initiierte Erweiterung des Projekts gestartet. Diese beschäftigen sich damit, eine interaktive Korrektur der Segmentierung der Verdickung zu ermöglichen, da die Verdickungen als Eingangsdaten zur Verlaufskontrolle die Aussage beeinflussen.

Des Weiteren wird ein besserer Abgleich der Verdickungs-Morphologie zu verschiedenen Zeitpunkten erforscht um die Konsistenz der Segmentierung zu erhöhen und den Aufwand des Begutachters für Korrekturen zu reduzieren. Die konsistentere Segmentierung zu beiden Zeitpunkten würde auch die Sensitivität zur Erkennung von Progredienz deutlich erhöhen.

Anhang 1: Benutzeranleitung

1. Bestimmung der Analyse

Nach dem Start der Software befindet sich der Benutzer auf dem Startbildschirm.

Von hier aus, kann entweder eine Analyse von Datensätzen eines Patienten zu

- zwei verschiedenen Zeitpunkten (A) oder
- von einem einzelnen Zeitpunkt (B)

durchgeführt werden:

The screenshot displays the 'Pneumat Plus' software interface. At the top, there are two main buttons: 'Zwei Messungen A' and 'Eine Messung B', both circled in red. Below each button is a description of the analysis process and a small thumbnail image of the software's main window.

Zwei Messungen A

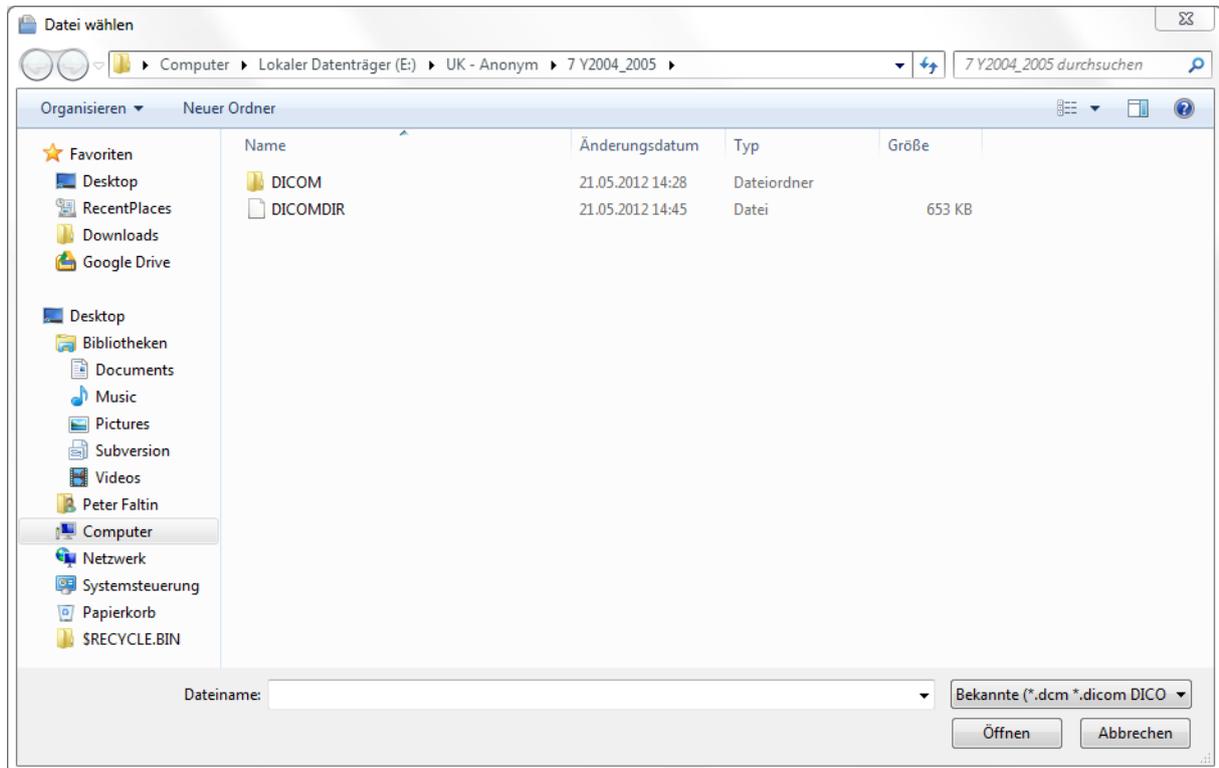
Lädt **zwei** Messungen, analysiert beide und vergleicht dann die Befunde.
Erlaubt es, die Befunde nachzubessern und dann einen Bericht zu generieren.

Eine Messung B

Lädt **eine** Messung und analysiert sie.
Erlaubt es, die Befunde nachzubessern und dann einen Bericht zu generieren.

2. Öffnen des DICOM-Verzeichnisses

Nach der Auswahl der Analysemethode öffnet sich ein Dialog-Feld zum Auswählen eines DICOM-Verzeichnisses (DICOMDIR) bzw. einer bereits durchgeführten Analyse (Dateiname mit .PDP Endung):

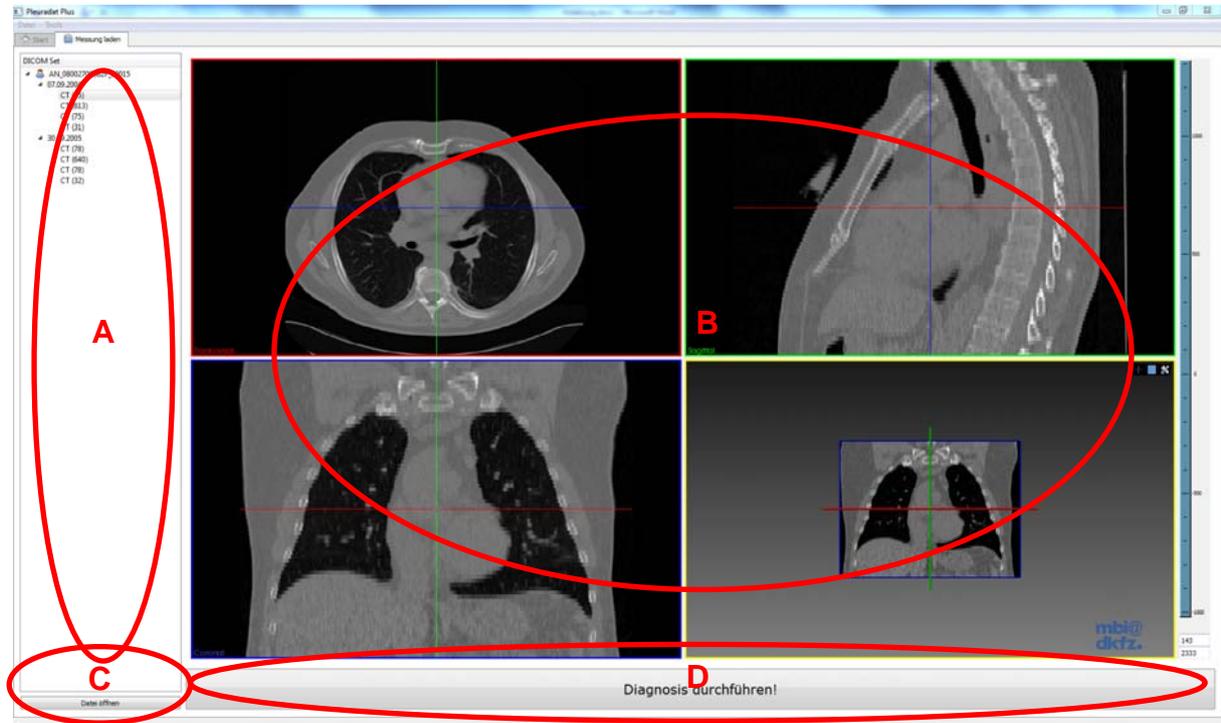


Falls ein DICOM-Verzeichnis geöffnet wird, muss/müssen im Folgenden die gewünschte/n Serie/n ausgewählt werden. Wird eine bereits durchgeführte Diagnose geöffnet, entfällt der folgende Schritt (3.1).

3. Ein Zeitpunkt

3.1 Auswahl der einzelnen CT-Daten

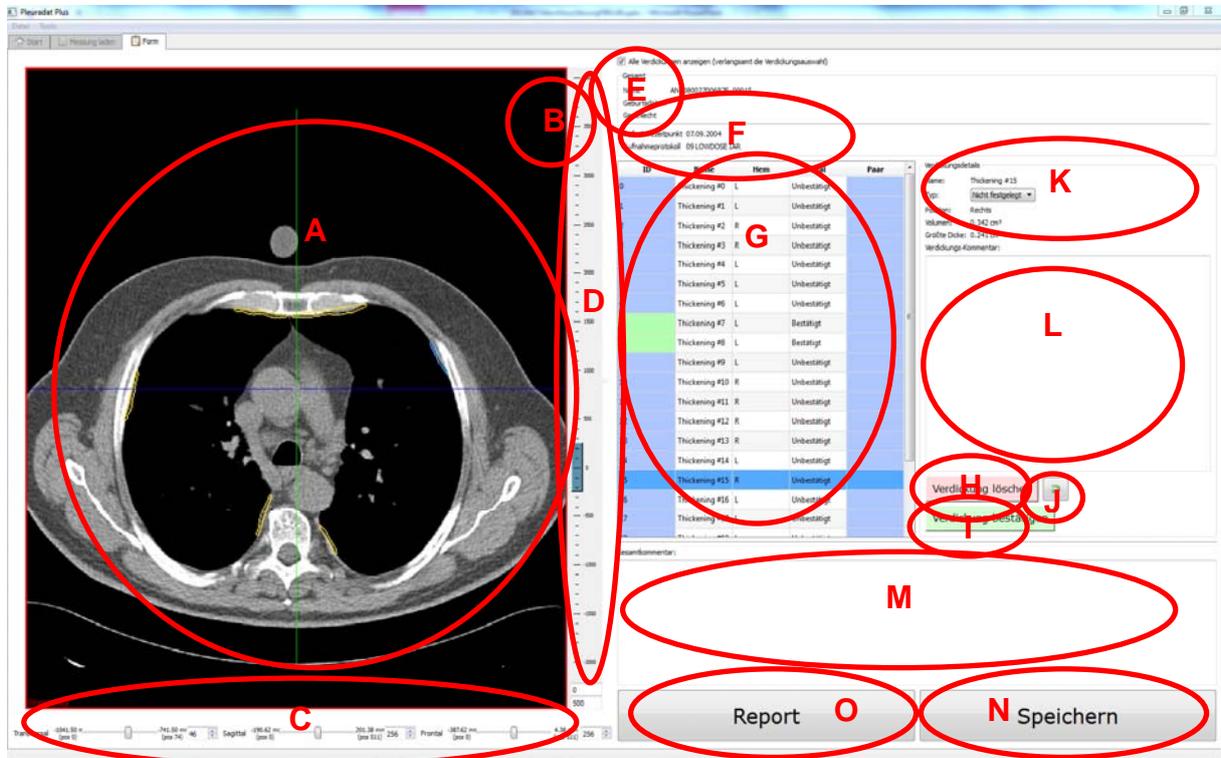
Falls Bilddaten von einem einzelnen Diagnosezeitpunkt untersucht werden sollen, muss hierfür die entsprechende Aufnahme-Serie ausgewählt werden:



- In der Liste (A) werden, automatisch gefiltert, nur für eine Diagnose relevante Serien, geordnet nach Patient und Studie, angezeigt. Wenn eine dieser Serien ausgewählt wird, erscheint im Visualisierungsbereich (B) eine Vorschau der gewählten Daten.
- Ein anderes DICOM-Verzeichnis kann mit dem Button (C) geöffnet werden.
- Mit dem Button „Diagnose durchführen!“ (D) wird der automatische Diagnoseprozess gestartet.

3.2 Ergebnisse der Detektion

Die Ergebnisse werden nach der Berechnung ohne weitere Benutzerinteraktion kompakt präsentiert:



- Im Visualisierungsbereich (A) wird jeweils ein repräsentativer transversal Schnitt der gewählten Verdickung angezeigt.
- Über den Button (B) kann die Ansicht individuell konfiguriert werden und es können auch Schnitte in der Sagital- bzw. Coronal-Ebene und/oder im 3D-Raum angezeigt werden.
- Eine schnelle Navigation in (A) ist entweder über das Mausrad oder über die Regler (C) möglich.
- In der Standard-Einstellung wird eine CT-Fensterung mit Zentrum bei 0 [HU] und einer Weite von 500 [HU] genutzt. Diese kann mit dem Fensterungsregler (D) individuell verändert werden.

- Es kann gewählt werden (E) ob alle Verdickungen gleichzeitig dargestellt werden oder nur die aktuell gewählte Verdickung in (A) visualisiert wird.
- Die Informationen zum aktuellen Patienten werden im Bereich (F) dargestellt.
- In der Liste der potentiellen Verdickungen (G) kann eine Verdickung ausgewählt werden und die zugehörigen Informationen werden dargestellt (K) und die zugehörige Position wird in (A) angefahren.
- Die Verdickung kann bei einer Fehldetektion entfernt werden (H) oder im Fall einer korrekten Diagnose bestätigt werden (I).
- Diese Aktionen können auch rückgängig (J) gemacht werden.
- Falls ein zusätzlicher Kommentar zu einer einzelnen Verdickung eingefügt werden sollen, kann dies im Verdickungs-Kommentarfeld (L) geschehen.
- Die Gesamtdiagnose kann im Diagnose-Kommentarfeld (M) kommentiert werden.
- Schließlich kann die Gesamte Diagnose im PDP-eigenen Format gespeichert oder im software-übergreifenden CSV-Format exportiert werden (N).

3.3 Ausdrucken der Detektion

Schlussendlich kann die Gesamtdiagnose gedruckt werden (O):

Report Vorschau

62.7%

1 / 6

Zusammenfassung

Patientendaten

Name: AN_08002700682F_00015
Geschlecht:
Geburtsdatum:

Aufnahmedaten

Aufnahmedatum: 07.09.2004
Modalität / Protokollname: CT / 09 LOWDOSE IAR
Name des Arztes:
Station: CT50036
Institution: CTF, Pauwelsstr. Aachen NRW Deutschland
Bezeichnung der Studie: Thorax/09 LOWDOSE IAR (Adult)
Bezeichnung der Serie: Lowdose IAR S.O 630f

Kommentar

Verdickungen

 Verdickung: # 0
Typ: Unbekannt
Position: Links
Volumen: 15.6 cm³
Größe Dicke: 0.9 cm
Kommentar:

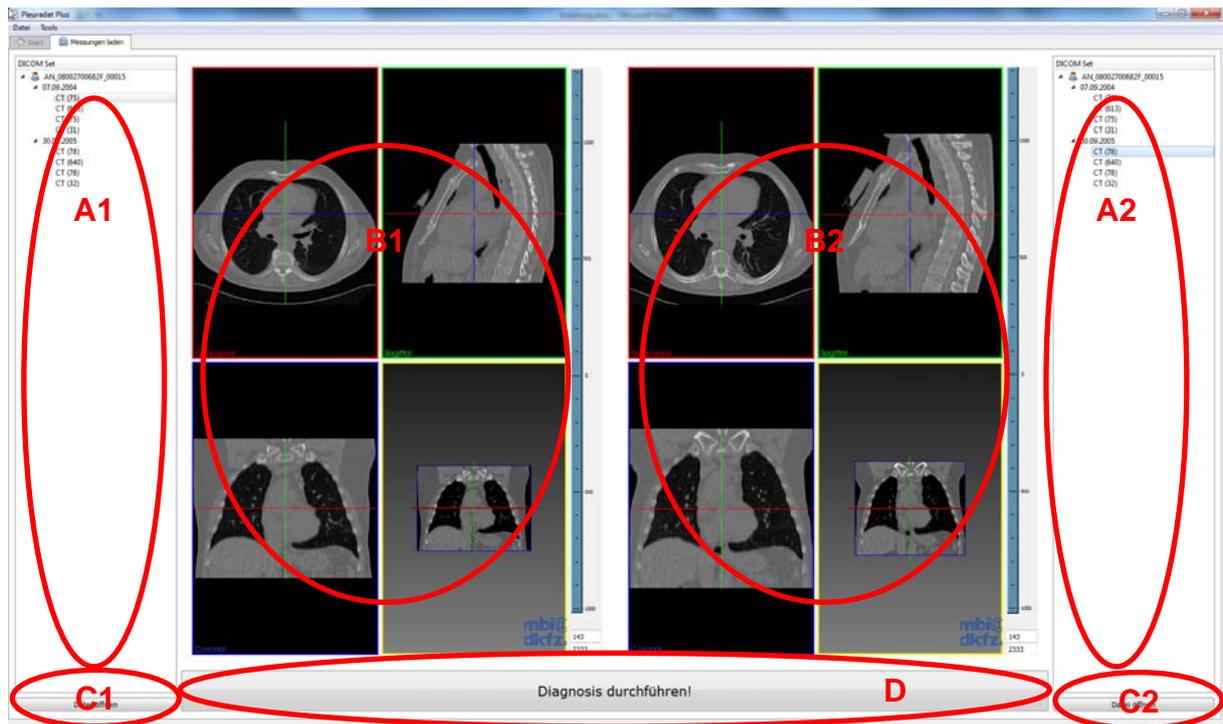
 Verdickung: # 1
Typ: Unbekannt
Position: Links
Volumen: 0.195 cm³
Größe Dicke: 0.277 cm
Kommentar:

1

4. Zwei Zeitpunkte:

4.1 Auswahl der CT-Serie zur Verlaufskontrolle

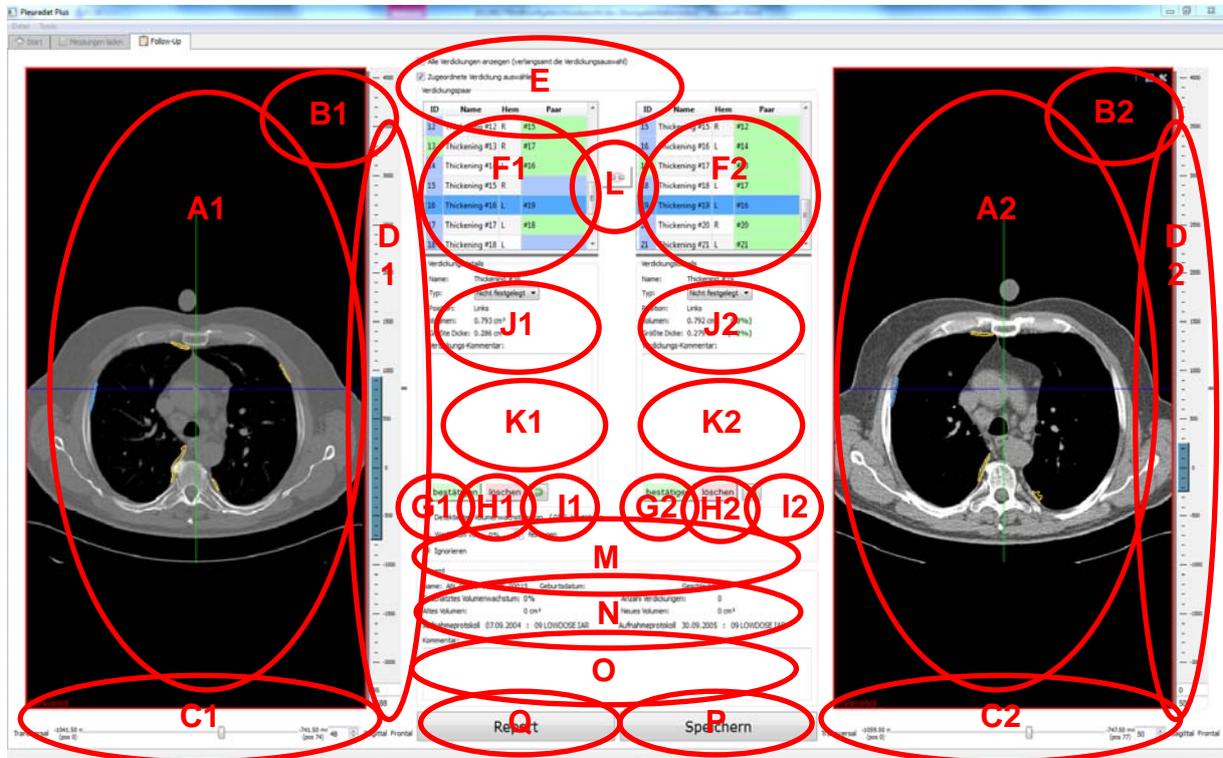
Falls Bilddaten von zwei Diagnosezeitpunkten eines Patienten gemeinsam untersucht werden sollen, muss hierfür eine Aufnahme-Serie für beide Aufnahmezeitpunkte ausgewählt werden:



- In den Listen (A1 und A2) werden, automatisch gefiltert, nur für eine Diagnose relevante Serien angezeigt. Wenn einer dieser Serien ausgewählt wird, erscheint im jeweiligen Visualisierungsbereich (B1 bzw. B2), eine Vorschau der gewählten Daten.
- Ein anderes DICOM-Verzeichnis kann mit den Buttons (C1 bzw. C2) geöffnet werden.
- Mit dem Button „Diagnose durchführen!“ (D) wird der automatische Diagnoseprozess gestartet.

4.2 Ergebnisse der Detektion mit Verlaufskontrolle

Die Ergebnisse werden nach der Berechnung ohne weitere Benutzerinteraktion kompakt präsentiert:



- In den Visualisierungsbereichen (A1 und A2) wird jeweils ein repräsentativer transversal Schnitt der gewählten Verdickung angezeigt.
- Über die Button (B1 und B2) kann die zugehörige Ansicht individuell konfiguriert werden und es können auch Schnitte in der Sagittal- bzw. Coronal-Ebene und/oder im 3D-Raum angezeigt werden.
- Eine schnelle Navigation in (A1 bzw. A2) ist entweder über das Mausexplorer oder über die Regler (C1 bzw. C2) möglich.
- In der Standard-Einstellung wird eine CT-Fensterung mit Zentrum bei 0 [HU] und einer Weite von 500 [HU] genutzt. Diese kann mit dem Fensterungsregler (D1 und D2) individuell verändert werden.

- Es kann gewählt werden (E) ob alle Verdickungen gleichzeitig dargestellt werden oder nur die aktuell ausgewählten Verdickungen in (A1 und A2) visualisiert wird und ob die Auswahl der Verdickung zum jeweils anderen Zeitpunkt automatisch erfolgt.
- In den Listen der potentiellen Verdickungen (F1 und F2) kann eine Verdickung ausgewählt werden und die zugehörigen Informationen werden dargestellt (J1 bzw. J2) und die zugehörige Position wird in (A1 bzw. A2) angefahren.
- Die Verdickungen können bei einer Fehldetektion entfernt werden (H1 bzw. H2) oder im Fall einer korrekten Diagnose bestätigt werden (G1 bzw. G2).
- Diese Aktionen können auch rückgängig (I1 bzw. I2) gemacht werden.
- Falls ein zusätzlicher Kommentar zu einer einzelnen Verdickung eingefügt werden sollen, kann dies in den Verdickungs-Kommentarfeldern (K1 und K2) geschehen.
- Falls Verdickungen zweier Zeitpunkte nachträglich voneinander getrennt bzw. miteinander verbunden werden sollen, geschieht dies nach Auswahl der Verdickungen in (F1) und (F2) über den Button (L).
- Ob ein Verdickungspaar in die Gesamtdiagnose einfließen soll und ob das automatische bzw. ein vom Benutzer geschätztes Wachstum verwendet werden soll, wird im Paarbereich (M) gewählt.
- Die Informationen zum aktuellen Patienten und die Diagnose auf Basis des bestätigten Wachstums werden im Bereich (N) dargestellt.
- Die Gesamtdiagnose kann im Diagnose-Kommentarfeld (O) kommentiert werden.
- Schließlich kann die Gesamte Diagnose im PDP-eigenen Format gespeichert oder im software-übergreifenden CSV-Format exportiert werden (P).

4.3 Ausdrucken der Verlaufskontrolle

Schlussendlich kann die Gesamtdiagnose gedruckt werden (Q):

Report Vorschau

62.7%

1 / 4

Zusammenfassung

Patientendaten

Name: AN_08002700682F_00015
Geschlecht:
Geburtsdatum:

Aufnahmedaten 07.09.2004

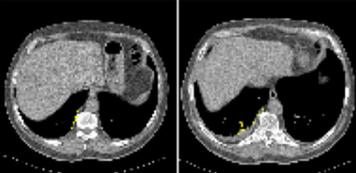
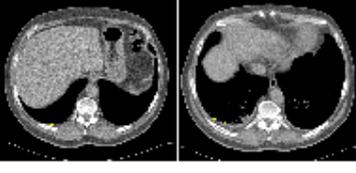
Modalität / Protokollname: CT / 09 LOWDOSE IAR
Name des Arztes:
Station: CTS0036
Institution: CTF, Pauwelsstr. Aachen NRW Deutschland
Bezeichnung der Studie: Thorax*09 LOWDOSE IAR (Adult)
Bezeichnung der Serie: Lowdose IAR 5.0 830f

Aufnahmedaten 30.09.2005

Modalität / Protokollname: CT / 09 LOWDOSE IAR
Name des Arztes:
Station: CTS0036
Institution: CTF, Pauwelsstr. Aachen NRW Deutschland
Bezeichnung der Studie: Thorax*09 LOWDOSE IAR (Adult)
Bezeichnung der Serie: Lowdose IAR 5.0 830f

Kommentar

Zugeordnete Verdickungen

Verdickung: # 0 Typ: Unbekannt Position: Links Volumen: 15.6 cm ³ Größe Dicke: 0.9 cm Kommentar:		Verdickung: # 9 Typ: Unbekannt Position: Links Volumen: 18.5 cm ³ Größe Dicke: 2.37 cm Kommentar:
Verdickung: # 1 Typ: Unbekannt Position: Links Volumen: 0.195 cm ³ Größe Dicke: 0.277 cm Kommentar:		Verdickung: # 7 Typ: Unbekannt Position: Links Volumen: 2.28 cm ³ Größe Dicke: 0.811 cm Kommentar:

1

Anhang 2: Details zur finalen Auswertung

Zur finalen Auswertung wurden zunächst die Klassifikationsbögen (ICOERD) in eine tabellarische Form gebracht. Hierbei wurde die Dicke, welche laut Bogen in die Klassen 0, a, b oder c eingeteilt wird, in Zahlenwerte 0, 1, 2 oder 3 übersetzt:

Patient	Befunder 1				Befunder 2				Befunder 3							
	Zeitpkt. 1		Zeitpkt. 2		Zeitpkt. 1		Zeitpkt. 2		Zeitpkt. 1		Zeitpkt. 2					
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L				
1	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D
2	1	2	2	2	1	2	2	2	1	1	2	1	2	1	2	1
3	1	1	1	1	2	3	1	2	2	2	1	1	2	3	1	3
4	0	0	1	1	3	3	1	1	0	0	1	1	3	3	1	2
5	2	3	2	3	2	3	2	3	3	2	3	2	3	2	3	2
6	1	2	2	3	1	2	2	3	1	1	2	2	2	1	2	2
7	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	2	2	2	3	2	2	2	3	2	2	3	2	2	2	3	3
10	1	1	0	0	1	3	0	0	1	1	1	1	3	1	1	1

Tabelle für die Ergebnisse aller Befunder zu allen Patienten. Es wurden getrennt der rechte (R) und linke (L) Lungenflügel, sowie Dicke (D) und Ausdehnung (A) beurteilt.

Die Ergebnisse der Software in absoluten Maßen für Dicke und Volumen sind in der folgenden Tabelle gegeben:

Patient	Befunder 1				Befunder 2			
	Dicke [cm]		Volumen [cm ³]		Dicke [cm]		Volumen [cm ³]	
	Zeitpkt. 1	Zeitpkt. 2	Zeitpkt. 1	Zeitpkt. 2	Zeitpkt. 1	Zeitpkt. 2	Zeitpkt. 1	Zeitpkt. 2
1	0.60	0.55	0.73	0.71	0.60	0.55	0.73	0.71
2	1.61	2.02	2.93	6.99	1.61	2.02	2.93	6.99
3	0.47	3.04	1.26	9.11	0.47	3.04	1.26	9.11
4	2.02	2.19	4.91	6.66	1.64	1.60	3.12	3.79
5	1.91	1.92	4.24	4.89	1.08	1.12	1.26	1.60
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	1.80	1.64	2.62	3.87	1.80	1.64	2.62	3.87
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tabelle für die Ergebnisse aller Befunder unter zur Hilfenahme der entwickelten Software zu allen Patienten

Aus diesen beiden Daten lässt sich die zur Evaluierung herangezogene Tabelle berechnen.

Die Ergebnisse der manuellen Befundung wurden für den linken und rechten Lungenflügel aufsummiert. Die Dicke ergibt sich direkt aus den numerischen Klassifikationsergebnissen. Das Volumen wurde berechnet, indem die numerischen Klassifikationsergebnisse der Dicke und Ausdehnung multipliziert wurden. Hierdurch ergibt sich das Volumen des verdickungsumhüllenden Quaders, welches als Indikator für das tatsächliche Volumen herangezogen wird. Da in der späteren Auswertung lediglich die Veränderung des Volumens betrachtet wird ist ein direkter Rückschluss auf das tatsächliche Volumen nicht nötig.

Die Ergebnisse der Software liegen als absolute Dicke in cm oder als absolutes Volumen in cm^3 vor. Hier wird lediglich ein relatives Wachstum, mit Bezug auf das Wachstum zum Zeitpunkt 1, berechnet.

Patient	Befunder 1				Befunder 2				Befunder 3				Software mit Befunder 1		Software mit Befunder 2	
	Dicke		Volumen		Dicke		Volumen		Dicke		Volumen		relatives Wachstum		relatives Wachstum	
	Zeitpkt. 1	Zeitpkt. 2	Dicke	Volumen	Dicke	Volumen										
1	4	4	6	6	2	2	3	3	3	3	6	6	-0.08	-0.03	-0.08	-0.03
2	2	5	2	8	3	6	5	9	2	5	4	10	0.25	1.38	0.25	1.38
3	1	4	1	10	1	5	1	11	1	4	1	10	5.48	6.25	5.48	6.25
4	6	6	12	12	4	4	12	12	5	5	10	10	0.08	0.36	-0.02	0.22
5	5	5	8	8	3	3	5	6	4	4	7	7	0.01	0.16	0.03	0.27
6	1	2	1	2	0	2	0	2	2	2	2	2	0.00	0.00	0.00	0.00
7	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00	0.00	0.00	0.00
8	5	5	10	10	4	4	10	10	4	5	10	13	-0.09	0.48	-0.09	0.48
9	1	3	1	3	2	4	2	4	3	4	3	7	0.00	0.00	0.00	0.00